

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

Die Harnausscheidung von Pregnandiol bei Frauen mit imminenden Aborten während der oralen und parenteralen Verabreichung von Gestagenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rafael Babanian
aus Teheran/Iran

Marburg 1967

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg/Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz)

Die Harnausscheidung von Pregnan diol bei Frauen mit imminenden Aborten während der oralen und parenteralen Verabreichung von Gestagenen



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rafael Babanian

aus Teheran/Iran

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen
Fakultät der Universität Marburg

am: 14. 12. 1967

gedruckt mit Genehmigung der Medi-
zinischen Fakultät

am:

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. med. A. Würterle

Correferent: Prof. Dr. med. R. Buchholz

meinen lieben Eltern
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Hormonhaushalt in der normalen Schwangerschaft	1
II. Zur Klinik und Therapie der imminnten Aborte	8
a) Biochemie der Gestagene und ihrer Metaboliten im Organismus	10
III. Zur Methode der Pregnandiolbestimmung	14
Vergleich zwischen der Originalmethode von KLOPPER u. Mitarbeiter und der bei unseren Untersuchungen durchgeführten Modifikationen	19
Prüfung der Zuverlässigkeitskriterien	21
IV. Untersuchungsgut	23
V. Ergebnisse	24
VI. Diskussion	35
VII. Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	38
Danksagung	45
Lebenslauf	46
Verzeichnis der akademischen Lehrer	47

I. Hormonhaushalt in der normalen Schwangerschaft

Die hormonalen Veränderungen in der Schwangerschaft bestehen in erster Linie in einer zum Ende der Schwangerschaft hin kontinuierlich ansteigenden Bildung der Gestagene und Oestrogene sowie der Bildung eines offenbar schwangerschaftsspezifischen gonadotropen Hormons, des Choriongonadotropin (HCG), das im Gegensatz zu Oestrogenen und Gestagenen sein Maximum im 2. - 3. Schwangerschaftsmonat aufweist.

Als Bildungsort sowohl der Oestrogene und Gestagene als auch des HCG ist die Placenta anzusehen, die demnach neben ihrer Funktion des Stoffwechselaustausches auch den Charakter einer endokrinen Drüse besitzt.

Aus histochemischen Untersuchungen geht hervor, daß die Bildung der verschiedenen Hormone bestimmten Zellgruppen zugeordnet werden kann, allerdings bestehen hierüber noch viele Unklarheiten.

In der folgenden Tabelle 1 (nach ZANDER) ist eine Übersicht über die Hormone enthalten, die in der Placenta gebildet werden oder deren Produktion in der Placenta angenommen wird, wobei neuere Ergebnisse noch nicht berücksichtigt worden sind.

Tabelle 1:

Übersicht über die Hormone, welche in der Placenta gebildet werden oder deren Bildung in der Placenta angenommen wird (nach ZANDER 1957).

Hormone

Choriongonadotropin (HCG)

Luteotrophes Hormon (LTH) ?

Oestrogene

1) Oestron

2) Oestradiol-17 β

3) Oestriol

4) Oestriol-3-Sulfat

5) Oestriol-glucosiduronat

wahrscheinlich Syncytium bzw. Syncytiotrophoblasten

Gestagene

1) Progesteron

2) 4-Pregnen-2 α -ol-3-on

3) 4-Pregnen-2 β -ol-3-on

Androgene

1) Dehydroepiandrosteron

2) Asrenosteron

3) 11- β -Hydroxyandrostendion

?

Corticosteroide

1) Cortisol

2) Cortison

?

Inaktive Steroide

1) Pregnandiol

2) 16 α -Hydroxy-Progesteron

3) 17 α -Hydroxy-Progesteron

4) 4-Pregnen-17 α , 20 α -diol-3-on

?

Über die quantitativen Verhältnisse der placentaren Hormonbildung wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen. Im allgemeinen stützen sich die Mengenangaben auf die Ergebnisse von Untersuchungen der Ausscheidung der Hormone, bzw. ihrer Metaboliten im Harn, aus denen dann indirekt, meist anhand von Modellversuchen, auf die endogen gebildete Menge geschlossen wird. Eine besondere Schwierigkeit ergibt sich weiterhin durch die große individuelle Schwankungsbreite.

In der folgenden schematischen Abbildung wird die Menge der Ausscheidung von Oestrogenen, Progesteron sowie von HCG im Verlauf der normalen Schwangerschaft angegeben.

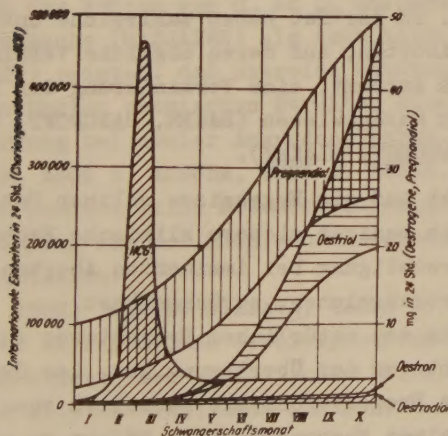


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ausscheidung der Placentarhormone und ihrer Metaboliten im Verlauf der normalen Schwangerschaft (ZANDER 1957).

Zahlreiche Forscher haben sich mit der Frage befaßt, ob bei Schwangerschaftsstörungen endokrine Ursachen eine Rolle spielen können, insbesondere ob eine Verminderung der Bildung von Progesteron, dem man eine spezifische Schutzwirkung für die Erhaltung der Schwangerschaft zuschreibt, als Ursache von Fehlgeburten infrage kommt. Eine Klärung dieser Frage wäre für die Berechtigung, in entsprechenden Fällen Progesteron oder andere gestagen wirkende Steroide therapeutisch anzuwenden, von entscheidender Bedeutung. Die Schwierigkeit der Untersuchungen liegt darin, daß für Routineuntersuchungen im allgemeinen nur der indirekte Weg zur Verfügung steht, nämlich über die Bestimmung der Pregnandiolausscheidung im Harn, des hauptsächlichen Metaboliten von Progesteron, einen Einblick über das Ausmaß der endogenen Progesteron-Produktion zu erhalten. Eine ungenügende Progesteronbildung als Abortursache, nachgewiesen durch verminderte Pregnandiolausscheidung im Harn, wurde von BROWNE, HENRY u.a. beschrieben. In der Tat haben zahlreiche Untersucher bei imminanten Aborten, auf deren mögliche Verhinderung es ja letztlich ankommt, eine Verminderung der Pregnandiolausscheidung nachgewiesen (BAKER, BANCROFT, LYDA, LEHMAN, RUSSELL, DEWHURST, BLAKEY).

Nicht zuletzt auf die Ergebnisse solcher Untersuchungen und natürlich weniger sichere klinische Beobachtungen, wird die Berechtigung bei imminanten Aborten gestagene Hormone zu verabreichen, zurückgeführt.

Die Anwendung von natürlichem Progesteron zur Abortbehandlung geht von der Überlegung aus, dem Organismus die fehlende Progesteronmenge künstlich zuzuführen. Um aber dabei einen therapeutischen Effekt zu erzielen, müßte man sehr hohe Dosen in kurzen Abständen injizieren. Es wurde daher angestrebt, Mittel zu finden, die eine therapeutische Wirkung auch bei geringer Dosierung und bei peroraler Applikation zeigen.

Solche Stoffe mit gestagener Wirkung wurden zunächst aus Androsteron und Testosteron hergestellt. Da jedoch z. B. von WILKINS u. Mitarbeiter, JACOBSON u. SIMMES u.a. nach Anwendung dieser Substanzen Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten beobachtet wurden, kamen sie zur Verwendung bei Schwangeren nicht infrage. Neue Aspekte für die Hormonbehandlung von imminanten Aborten ergaben sich, als es gelungen war, synthetische Steroide mit gestagener Wirkung zu entwickeln, die in relativ geringer Dosierung und bei oraler Anwendung eine schwangerschaftserhaltende Wirkung haben sollen, ohne daß sie gleichzeitig die oben aufgeführten Nebenerscheinungen zeigen, die eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht erlauben würden.

Als solche Substanz wurde Allyloestrenol

(17 α -allyl-17 β -hydroxy-estren-4-ene) angeboten, das als "Gestanon" seit einigen Jahren im Handel ist.

Allyloestrenol wurde von DEWINTER et al. synthetisiert und ist durch das Fehlen von O₂ an C₃ charakterisiert. Sowohl Tierversuche (MADJAREK) als auch klinische Versuche (BORGLIN) zeigten, daß steroidale Substanzen mit der oben angeführten chemischen Struktur eine starke gestagene Wirkung bei oraler Anwendung haben.

NAPP, BORGLIN, KOGA u. KUSUDA, RÜCK u. KLEIN, AMBILLON sowie WILLSEN konnten keine Nebenerscheinungen im Sinne einer Virilisierung bei der klinischen Anwendung von Gestanon feststellen.

MATSUMOTO u. ITOH, ITOH u. NIIZAWA, YASNI u. T. OSAKA haben in einem umfangreichen Arbeitsprogramm die klinische Anwendbarkeit, den biologischen Effekt sowie die Anwendung von Allyloestrenol bei imminanten Aborten untersucht. Die Schlußbetrachtungen der zum großen Teil statistisch und experimentell durchgeführten Arbeiten dieser Autoren lassen eine gute Verträglichkeit, Nebenerscheinungsfreiheit und den günstigen therapeutischen Effekt des Allyloestrenols in der Klinik der imminanten

Aborte eindeutig erkennen.

BORGLIN untersuchte die prophylaktische Wirkung von Allyloestrenol bei bedrohten Schwangerschaften und bei habituellen Aborten. Er stellte einen günstigen Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit habituellen Aborten fest. Bei imminenden Aborten soll die prophylaktische Wirkung von Allyloestrenol anderen Gestagenen weit überlegen sein.

SZONTAGH et al. fanden nach Anwendung von Gestanon, Orgasteron, Orgametril und Durabolin bei 39 Fällen von Frühschwangerschaften eine Erhöhung der Oestriol-, Pregnandiold- und HCG-Ausscheidung im Harn.

Der Angriffspunkt der Norsterioide soll verschieden sein. Die Ausscheidung von HCG stieg besonders nach Orgasteron an, während Pregnandiold und Oestrogene nach Gaben von Gestanon stark erhöht ausgeschieden wurden.

Histochemische Untersuchungen der Trophoblasten zeigten Veränderungen, die als Überfunktion gedeutet wurden und nach SZONTAGH et al. für die erhöhte Bildung und Ausscheidung der verschiedenen Hormone verantwortlich sein sollen.

TOTH und TREIT konnten bei Anwendung von Allyloestrenol bei Frühaborten keine wesentliche Erhöhung des Pregnandiols im Urin feststellen, dagegen einen hochgradigen Anstieg der HCG-Ausscheidung, was mit den Untersuchungsergebnissen von SZONTAGH und SAS nicht übereinstimmt. Über die Wirkungsweise des Allyloestrenols und die Ursache der Erhöhung der Hormonausscheidung im Urin besteht noch keine Klarheit.

Das Ziel eigener Untersuchungen war es, bei den nach klinischen Gesichtspunkten als imminente Aborte diagnostizierten Fällen die Pregnandiolausscheidung im Harn zu messen und während der Hormontherapie weiter zu verfolgen und den späteren Verlauf der Schwangerschaft mit den Ergebnissen der Untersuchungen während der Phase des imminenden Abortes in Beziehung zu setzen.

Zur Behandlung der imminanten Aborte wurde in dem Beobachtungszeitraum Allyloestrenol (Gestanon^(R)) ¹⁾ sowie 17 α -Hydroxy-Progesteron-Capronat (Proluton Depot^(R)) angewendet.

Bevor über diese Ergebnisse berichtet wird, seien einige Vorbemerkungen zur Pathophysiologie und zu den therapeutischen Möglichkeiten der imminanten Aborte vorausgeschickt.

¹⁾ Der Firma ORGANON, München sei für die Überlassung der Substanzen herzlich gedankt.

II. Zur Klinik und Therapie der imminenten Aborte

Die pathogenetischen Faktoren lassen eine Zweiteilung der Fehlgeburten zu. Der endokrine Faktor nimmt dabei im Hinblick auf eine Hormonbehandlung eine Sonderstellung ein.

Als häufigste Abortursache seitens der Mutter werden Fehlbildungen, Erkrankungen und Lageanomalien des Uterus (Uterus bicornis, Uterus myomatosus, Retroflexio uteri), Uterushypoplasie, d.h. mangelhafte Entwicklung des Uterus sowie das Vorliegen einer Cervixinsuffizienz angesehen. Seitens des Eies sind die Ursachen der Aborte weniger klar. Hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Ursachen differieren die Angaben in der Literatur sehr. Man kann jedoch sagen, daß im Mittel 50 - 60 % aller Spontanaborte im ersten Schwangerschaftsdrittel Abortiv-eier sind. Das bedeutet, daß eine Entwicklungsstörung der Embryonalanlage und der Trophoblasten die häufigste Ursache der späteren Aborte ist. Der Ausfall des chorio-embryonalen Kreislaufes bei defekten oder fehlenden Foeten führt zur Störung der Zottenbildung, bzw. -entwicklung, ihr Wachstum wird gehemmt oder die Ausbildung der Zottengefäße bleibt gänzlich aus. Es bilden sich dann hydropische und hyaline Degenerationen sowie Nekrosen des Zottenstromas.

Ob eine primäre Schädigung des Eies bzw. des Spermiums vorliegt, oder ob erst später sekundäre Umweltfaktoren die Störung bewirken, ist unklar. Während früher der Standpunkt vertreten wurde, daß eine Endometritis die Ursache einer solchen Fehlbildung sei, konnte später nachgewiesen werden, daß eine Endometritis im allgemeinen Folge eines Abortes ist. Erst durch die zunehmenden Kenntnisse in der Genetik und über die Letalfaktoren sowie durch Experimente mit dem tierischen Ei konnte die Fehlbildung des Eies als Folge eines ge-

netischen Defektes des Keimplasmas erkannt werden. Auch exogene Faktoren können bei diesen Fehlbildungen eine Rolle spielen, wie z.B. Vitaminmangel, Sauerstoffmangel und mütterliche Infektionskrankheiten, welche die normale Entwicklung des befruchteten Eies stören können. Es ist bei der Vielfalt der zu diskutierenden Ursachen mit Recht zu fragen, ob Fehlgeburten auch durch endokrine Faktoren ausgelöst werden. Man geht dabei von der Vorstellung aus, daß durch verminderte Progesteronbildung die ruhigstellende Wirkung auf den Uterus entfällt und eine größere Bereitschaft zur Wehenauslösung besteht.

Eine geringe Pregnandiolausscheidung soll auf eine ungenügende Progesteronbildung schließen lassen.

a) Biochemie der Gestagene und ihrer Metaboliten im
Organismus

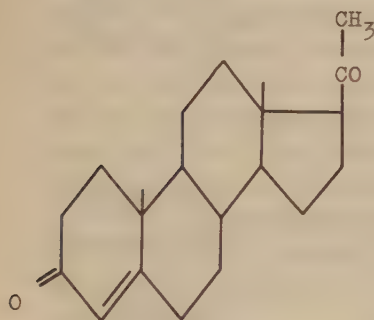
Die Wirkung der Gestagene soll darin bestehen, daß diese als schwangerschaftserhaltende Hormone weitere Ovulationen verhindern und die Kontraktionsbereitschaft des Uterus herabsetzen. So einfach diese Vorstellung scheint, so schwierig ist die genaue Angabe des Wirkungsortes in der Gebärmutter, die Wirkung auf den Foeten und die quantitative Situation im Organismus.

Die Isolierung des Progesterons gelang nach zahlreichen Schwierigkeiten im Jahre 1934.

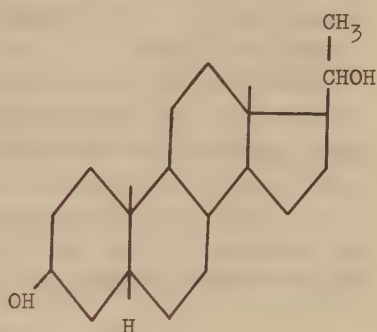
BUTENANDT u. WESTPHAL berichteten über die Gewinnung zweier physiologisch wirksamer Diketone und eines inaktiven Hydroxyketons. Es zeigte sich später aber, daß es sich bei den zwei aktiven Diketonen um polymorphe Formen des selben Stoffes handelte, die sich aus wässrigem Alkohol langsam in prismatische Formen auskristallisierten. Die Summenformel des Progesterons ($C_{21}H_{30}O_2$) und des Hydroxyketons ($C_{21}H_{34}O_2$) und das gemeinsame Vorkommen der beiden Stoffe deuten auf eine biogenetische und damit strukturelle Verwandtschaft zwischen den beiden Stoffen hin (FIESER & FIESER). Es wurde damals die Vermutung über eine Beziehung zwischen dem Hydroxyketon und dem Pregnandiol im Schwangerenarn geäußert.

Die Tatsache, daß sich das Diol zu einem Diketon oxydieren läßt, und daß sich dieses vom Oxydationsprodukt des Hydroxyketons unterscheidet, wurde korrekterweise auf eine verschiedene Konfiguration eines C 5-Atoms zurückgeführt. Das Absorbtionsspektrum des Progesterons ließ auf die Anwesenheit einer α - β - ungesättigten Ketogruppe schließen. SLOTTA schlug aufgrund dieser Daten die Strukturformel des Progesterons vor, die nach kurzer Zeit durch Partialsynthese bewiesen werden konnte. Im Jahre 1929 gelang MARRIAN und BUTENANDT die Isolierung

einer Substanz aus dem Schwangerenurharn mit der chemischen Formel $C_{21}H_{36}O_2$. Die Strukturaufklärung gelang BUTENANDT, der zeigen konnte, daß sich diese Substanz mit 21 Kohlenstoffatomen aus einem chemischen Grundstoff ableiten läßt, zu dessen Derivaten die Sterine in naher chemischer Verbindung stehen. Dieser Stoff wurde von ihm P r e g n a n d i o l genannt.



Progesteron



Pregnandiol

Man war aber zunächst über die dem Pregnandiol zukommende Rolle im menschlichen Organismus im unklaren.

Die schon oben angeführten rein hypothetischen Äußerungen über eine biologische Beziehung zwischen dem im Urin vorkommenden Pregnandiol und dem Progesteron wurde von BUTENANDT und SMITH bekräftigt, indem ihnen die Überführung des Pregnandiols im Progesteron gelang. Erst spätere Untersuchungen konnten zeigen, daß die Biosynthese des Progesterons im Organismus von Acetat über Cholesterin geht. Die Frage, ob die Biosynthese grundsätzlich über Cholesterin geht, ist allerdings nicht klar zu beantworten.

Der erste unmittelbar erkannte Vorläufer des Cholesterin ist das Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on, und die Arbeitsgruppe von SAMUELS konnte zeigen, daß das Enzym 3 β -ol-Dehydrogenase diese Verbindung in Progesteron umwandelt (Abb. 2).

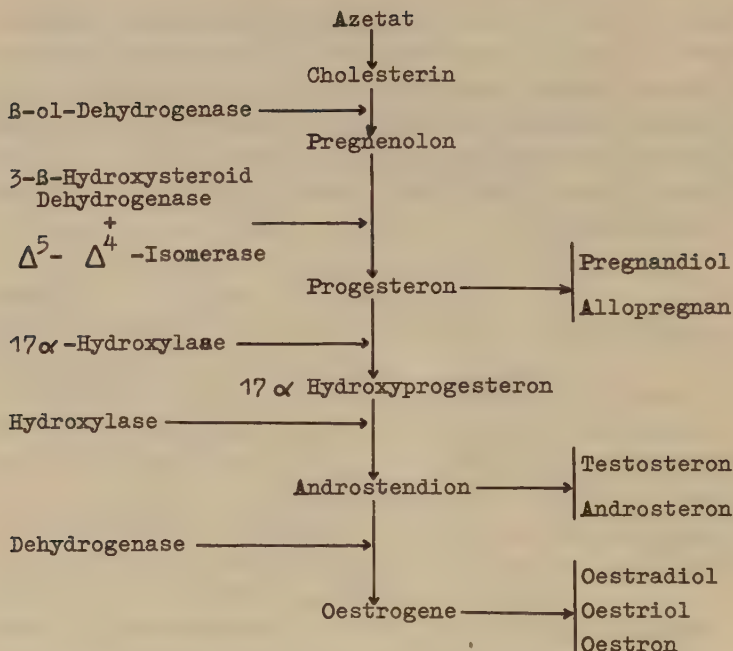


Abb. 2: Biosynthese der steroiden Sexualhormone

Wie aus der Abbildung ersichtlich, wird die Biosynthese der Steroide von zahlreichen Enzymsystemen gesteuert. Das Progesteron gelangt durch das Blut in den Organismus und verteilt sich in verschiedene Gewebe. Es wird sehr schnell im Organismus inaktiviert. Der Transport im Blut geschieht mit großer Wahrscheinlichkeit durch Bindung an Serum-Albumine. Es ist auch wahrscheinlich, daß sich eine Inaktivierung aufgrund eines Enzymsystems schon während des Transportes im Blut abspielt. Der Hauptort der Inaktivierung des Progesterons ist die Leber. Die Ausscheidung der inaktivierten Progesteron-metaboliten erfolgt zum Teil durch die Galle. WIEST konnte aufgrund von Injektionen mit 4-C¹⁴-Proge-

steron bei einer Frau mit Gallenfistel innerhalb von 12 Stunden 40 % der injizierten Total-Radioaktivität in der Galle nachweisen. Es war vorwiegend Pregnandiol Glucuronsäureester. Daß die Veresterung mit Glucuronsäure in der Leber geschieht, geht aus dem oben angeführten Experiment deutlich hervor.

Dadurch wird das wasserunlösliche biologisch inaktive Pregnandiol wasserlöslich und so durch die Nieren ausscheidungsfähig gemacht. Es konnte von GALLAGHER gezeigt werden, daß nach Injektion von markiertem Progesteron bei Frauen innerhalb von 3 - 7 Tagen etwa 30 % der zugeführten Radioaktivität im Harn ausgeschieden wurde. Das Problem, was mit dem restlichen Progesteron geschieht, ist beim Menschen noch nicht zur Genüge gelöst. Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß ein Teil des Progesteronmetaboliten mit dem Fäzes ausgeschieden wird. Unsere Kenntnisse über die Ausscheidung von Progesteronmetaboliten im menschlichen Fäzes sind sehr gering.

III. Zur Methode der Pregnandiolbestimmung

Seit MARRIAN die Isolierung des Pregnen- $3\alpha:2\alpha$ -diol aus Schwangerenurin gelang, wurden viele Methoden zur Bestimmung des Pregnandiols, dem Hauptmetaboliten des Progesterons im Harn entwickelt.

Da das Progesteron durch Reduktion im Organismus zu wasserunlöslichem Pregnandiol umgewandelt wird, wird dieses in der Leber durch Paarung mit Glucuronsäure als wasserlösliches Natriumpregnandiol-Glucuronidsalz ausgeschieden.

Im Jahre 1937 beschrieb VENNING erstmalig eine klinisch brauchbare gravimetrische Methode zur Bestimmung des Pregnandiolnatriumglucuronids, die später mehrfach modifiziert wurde (MAUGHAN, EVELYN und BROWNE (1938), ALLEN und VIERGIVER (1941), KAUFMANN und WESTPHAL (1947) u.a.). 1941 beschrieben ASTWOOD und JONES die Säurehydrolyse. Das durch Hydrolyse frei gewordene Pregnandiol wurde nach fraktionierter Ausfällung und Reinigung gravimetrisch gemessen.

TALBOT, BERMAN, MACLACHLAN und WOLFE (1941) steigerten die Empfindlichkeit der Methode, indem sie das Pregnandiol colorimetrisch bestimmten (nach Zusatz von Schwefelsäure wird eine gelbe Farbe erzielt).

SOMMERVILLE, GOUGH und MARRIAN (1948) bestätigten die Genauigkeit der Methode.

Die Technik der chromatographischen Trennung wurde im Jahre 1948 von WATTEVILLE, BORTH und GSELL, 1952 von CHANEY, MC KEE, FISCHER und MC COLGAN und gleichzeitig 1952 von STIMMEL, RANDOLPH und CONN eingeführt.

Das so isolierte Pregnandiol enthielt letzten Endes jedoch viele Verunreinigungen, die zu falschen Ergebnissen führten und weitere Reinigung der Substanzen erforderlich machten.

1955 beschrieben A. KLOPPER, EILEEN, MICHIE und BROWN

eine Pregnanndiolbestimmungsmethode, die in den letzten Jahren auf ihre Zuverlässigkeitskriterien in verschiedenen Kliniken Europas und Amerikas geprüft wurde und zur Zeit als die zuverlässigste gilt. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Pregnanndiolbestimmungen wurden mit der geringfügig modifizierten Methode von KLOPPER und Mitarbeiter vorgenommen.

Apparatur und Reagentien

- a) Es wurden fast ausschließlich Glasgeräte benutzt um etwaige Verluste durch Kontakte mit Kork oder Gummi zu vermeiden. Die Chromatographiesäulen waren 12 cm lang und 10 mm im Durchmesser mit einer Kapazität von 75 ml. In diese waren G₃-Glas-Fritten eingebracht um die Aluminiumsäule zu halten. Die Extinktion wurde bei 420 m μ an einem Spektrophotometer Nr. PMQ II 2953 der Firma Carl Zeiss mit 1 cm optisch geschliffenen Glaszellen abgelesen.
- b) Toluol, Benzol und Petroläther (40 - 60° C) p.A. wurden zweimal destilliert.
- c) Das zur Chromatographie benutzte Benzol und der Petroläther (40 - 60° C) wurden durch Schütteln mit Aqua bidest. und Stehenlassen bei Zimmertemperatur wassergesättigt.
- d) Das zur Herstellung der Stammlösung benutzte Äthanol war absolut, aldehydfrei, zweimal destilliert und bei + 4° C gelagert.

Testsubstanzen

Die Stammlösungen wurden durch Auflösen von 10 mg Preg-

nandiol bzw. Pregnanoldiacetat-Trockensubstanz in 100 ml Äthanol p.A. hergestellt und bei + 4° C gelagert.

Die Reinigung der Glasgeräte erfolgte mit warmem Leitungswasser und anschließend mehrmaligem Waschen mit Aqua dest.

Die Chromatographiesäulen wurden mit Chromschwefelsäure beschickt und 12 Stunden darin stehen gelassen, weiter mit 0,2 %iger Natriumsulfitlösung neutralisiert, anschließend mit warmem Wasser, zweimal mit Aqua dest. und danach mit Alkohol und Äther durchgespült.

Urinsammeln

Es wurden 24-Stundenportionen gesammelt, in P.VC-Plastikflaschen gefüllt und ohne Zusatz von Konservierungsmittel bei - 20° C in der Kühltruhe eingefroren.

Personal und Patientinnen wurden über die Notwendigkeit, genauestens zu sammeln, belehrt und kontrolliert.

Arbeitsgang

Es wurden 1/40 des gesamten 24-Stundenurins in einen 500 ml Rundkolben gegeben und dieser mit Aqua dest. auf 150 ml aufgefüllt, mit 50 ml Toluol überschichtet und nach Zugabe einer Glasperle (Siedeverzug) am Rückflußkühler zum Kochen gebracht. Unter Abstellen der Flamme wurden 15 ml konzentrierte HCl hinzugefügt und weitere 10 Minuten gekocht. Danach wurden die Kolben unter fließendem Wasser abgekühlt und das Hydrolysat in einen Schütteltrichter gegeben. Die Mischung wurde dann 3 Minuten geschüttelt und die Urinphase in einen zweiten Schütteltrichter abgelassen. Zu dieser Urinphase wurden dann 50ml Toluol gegeben und weitere 3 Minuten geschüttelt. Die sich abgesetzte Urinphase wurde verworfen

und der Toluol-Extrakt in den ersten Schütteltrichter überführt. Nach Ablassen des restlichen Urins, der sich außerhalb der Emulsion abgesetzt hatte, wurde der Toluol-Extrakt mit 25 ml einer 25 %igen Natrium-Chlorid in n-NaOH-Lösung 2 Minuten geschüttelt.

Die wässrige Phase mit dem flockigen Niederschlag wurde verworfen. Die zurückbleibende Toluolphase wurde zusammen mit 50 ml einer frisch hergestellten 4 %igen KMnO_4 in n-NaOH-Lösung 10 Minuten geschüttelt.

Nach Verwerfung der KMnO_4 -Lösung wurde der Toluol-Extrakt vier- bis fünfmal mit 50 ml Aqua dest. gewaschen, anschließend in ein Schliffröhrchen filtriert (Schleicher-Schull-Filter Nr. 595 entsprechend Whatman Nr. 1), bis auf ein Volumen von etwa 10 ml verdampft und schließlich auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Erste Chromatographie

Eine teilweise mit Benzol gefüllte Chromatographiesäule wurde mit 3 g deaktiviertem Aluminiumoxyd beschickt und nach Absetzen dieser zum Schutz der Aluminiumoberfläche mit etwa 5 mm hoher Seesandschicht abgedeckt und dann der Toluol-Extrakt hinzugefügt. Nachdem alle Lösungsmittel durchgesickert waren, wurde die Säule mit 18 ml 0,8 %igem Äthanol in Benzol eluiert. Das Eluat wurde verworfen, der Säule 18 ml 3 %iges Äthanol in Benzol zugefügt und das Eluat, das das Pregnandiol enthielt, in besondere Schliffröhrchen gesammelt (die Eluations-Volumina hängen von der Aktivität des Aluminiumoxyds ab). Das so gewonnene Eluat wurde unter Stickstoff abgedampft.

Acetylierung und zweite Chromatographie

Der Pregnandiolrückstand der ersten Chromatographie wurde in 2 ml Benzol gelöst und nach Zufügen von 2 ml

Acetylchlorid 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Diese Lösung wurde dann mit 25 ml Petroläther in einen Scheidetrichter gefüllt und einmal mit 50 ml Aqua dest., einmal mit 25 ml einer 8 %igen wässrigen Na_2CO_3 -Lösung und anschließend noch weitere zweimal mit 25 ml Aqua dest. gewaschen. Nach vollständigem Ablassen des Wassers wurde die Lösung auf eine Aluminiumsäule gegeben, die wir wie zuvor präpariert hatten. Statt des Benzols wurde Petroläther verwendet. Nachdem das Pregnandioldiacetat durchgesickert war, wurde es mit 16 ml Benzol eluiert (das Volumen hängt von der Aktivität des Aluminiumoxyds ab).

Das so gewonnene Eluat, das das Pregnandioldiacetat enthielt, wurde wieder unter Stickstoff verdampft und der Trockenrückstand anschließend 1 Stunde im Exsiccator über Calciumchlorid getrocknet.

Colorimetrie

Dem Trockenrückstand im Schliffröhrchen wurden 10 ml 100 mg %iges Natriumsulfit in konzentrierter Schwefelsäure zugefügt und dieser dann 17 Stunden im Wasserbad bei 25°C stehen gelassen. Die Farbdichte wurde gegen einen Schwefelsäureleerwert bei $420 \text{ m}\mu$ in 1 cm Glaszellen gemessen, der Pregnandioldiacetatgehalt an einer entsprechenden Eichkurve abgelesen und durch Multiplizieren mit 0,8 in den tatsächlichen Pregnandiolgehalt umgerechnet.

Der Faktor $f = 0,8$ ergab sich aus dem Verhältnis der Molekulargewichte des Pregnandioldiacetats und des Pregnandiols.

Vergleich zwischen der Originalmethode nach KLOPPER und
Mitarbeiter und der bei unseren Untersuchungen durchge-
föhrten Modifikationen

1. KLOPPER deaktivierte das Aluminiumoxyd, indem er es 10 Tage lang, unter gelegentlichem Mischen, in einem mit Wasserdampf gesättigten Raum bei Zimmertemperatur stehen ließ. Das so gewonnene Aluminiumoxyd wurde anschließend in luftleere Gefäße eingelagert.

Wir deaktivierten das Aluminiumoxyd, indem wir es nach Zusetzen einer bestimmten Menge von Aqua bidest. 3 Stunden in einer Schüttelmaschine schüttelten, dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen ließen und nochmals 3 Stunden schüttelten.

Für die erste und zweite Chromatographie wurde ein Aluminiumoxyd von jeweils verschiedener Aktivität verwendet. Für die erste Chromatographie nahmen wir 2 %iges Aluminiumoxyd (98 g Al_2O_3 + 2 ml Aqua bidest.) und für die zweite Chromatographie 8 %iges Aluminiumoxyd (92 g Al_2O_3 + 8 ml Aqua bidest.).

Nach Herstellung des Aluminiumoxyds wurde seine Aktivität gegen reines Pregnandiol und Pregnandioldiacetatstammlösung geprüft.

2. Anstelle des Silbersandes, den KLOPPER verwendete, benutzten wir mit Säure gewaschenen Seesand (Merck).
3. Für die Acetylierung nahmen wir Acetylchlorid p.A. (Merck), ohne es zu destillieren.
4. Zur Farbentwicklung wurde von uns eine 100 mg %ige Natriumsulfitlösung in konzentrierter Schwefelsäure verwandt.

KLOPPER hat hingegen dem Trockenrückstand 10 mg Natriumsulfit und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben.

5. Nach KLOPPER wurde bei der Colorimetrie die Farbdichte bei 430 m μ gemessen.

Wir führten unsere Messungen bei 420 m μ durch.

Bei allen oben angeführten Modifikationen wurden in der hiesigen Universitäts-Frauenklinik zahlreiche Versuche durchgeführt, die jedoch im Endergebnis keine Unterschiede gegenüber der Originalmethode von KLOPPER gezeigt haben.

Eichkurve

Zur Aufstellung der Eichkurve wurde eine aliquote Menge einer äthanolischen Pregnandioldiacetatstammlösung in Schliffröhrchen pipettiert. Dann wurde das Äthanol unter Stickstoff bis zum Trocknen abgedampft. Der Rückstand wurde in 12 ml Benzol gelöst und unter Stickstoff abgedampft.

Dieser Rückstand wurde 1 Stunde im Exsiccator getrocknet, danach wurden 10 ml Farbreagenz zugesetzt und 17 Stunden ins Wasserbad bei 25° C gestellt. Anschließend wurde die Extinktion bei 420 m μ abgelesen. Der Präzision wegen wurden Doppelversuche mit jeweils gleichen Mengen durchgeführt.

Die so erstellte Eichkurve zeigt die Abbildung 3.

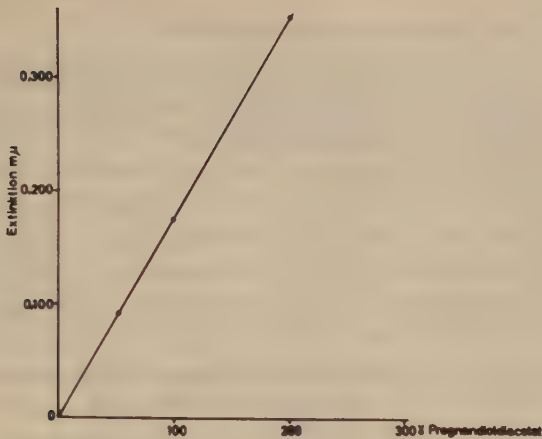


Abb. 3: Eichkurve zur Berechnung der Pregnanediolverte.

Prüfung der Zuverlässigkeitskriterien

Die Kriterien der Zuverlässigkeit einer jeden chemischen quantitativen analytischen Methode stützen sich auf Richtigkeit, Genauigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität.

Richtigkeit:

Die Richtigkeit der Methode wurde durch Wiederfindungsversuche geprüft. Diese Versuche wurden serienmäßig zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt.

Die so gewonnenen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2:

Ergebnisse von Wiederfindungsversuchen

Zugegebene Menge	mittlere Wiederfindungsrate	Standardabweichung
50 γ	89,2 %	$\pm$ 2,689
100 γ	86,3 %	$\pm$ 9,834
200 γ	89,5 %	$\pm$ 12,04

Die Berechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel

$$SD = \sqrt{\frac{S(a)^2}{N} - \left(\frac{Sa}{N}\right)^2}$$

Genauigkeit:

Die Genauigkeit des methodischen Vorgehens wurde durch in verschiedenen zeitlichen Abständen serienmäßig durchgeführten Doppelbestimmungen geprüft.

In einem Konzentrationsbereich von 3 - 22 mg Pregnanliol-ausscheidung per 24 Stunden wurde eine Standardabweichung von $\pm$ 0,3 mg = $\pm$ 10,4 % errechnet.

Diese Berechnung erfolgte nach der Formel

$$Sa = \sqrt{\frac{S(d)^2}{2 N}}$$

Empfindlichkeit und Spezifität:

Die Empfindlichkeit und Spezifität der Methode wurde von KLOPPER und Mitarbeiter bewiesen. Die Methode gilt zur Zeit als die empfindlichste und spezifischste zum Nachweis von Harnpregnanliol.

IV. Untersuchungsgut

Die Untersuchungen wurden bei 34 Fällen begonnen, von denen nur 28 Fälle berücksichtigt werden konnten. Die Patientinnen wurden mit der Diagnose Abortus imminens zwischen der 8. und 22. Schwangerschaftswoche aufgenommen. Als klinisches Kriterium für die Diagnosestellung wurden die subjektiven Angaben der Patientinnen über wehenartige Schmerzen oder dem Auftreten von Blutungen gewertet, der gynäkologische Untersuchungsbefund sowie das positive Ausfallen des immunologischen oder biologischen Schwangerschaftstestes.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 21 und 42 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 28,1 Jahre.

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht über das untersuchte Krankengut mit der jeweils durchgeführten Hormontherapie und den weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

Tabelle 3:

Fallzahl, Therapieform und Ausgang der Schwangerschaft bei 28 Fällen mit Abortus imminens.

Therapie	Zahl	Geburten	Aborte
Proluton Depot	6	2	4
Proluton Depot und Gestanon	8	5	3
Gestanon	14	5	9
zusammen	28	12	16

Außerdem hatten wir Gelegenheit bei 3 gesunden Schwangerschaften mit Interruptio aus gegebener Indikation, die Pregnanoliolausscheidung in Zusammenhang mit Gestanon-Belastung zu beobachten und die Ergebnisse graphisch darzustellen.

V. Ergebnisse

In der Abbildung 4 sind die Werte der Harnausscheidung von Pregnan diol aller ausgewerteter Fälle zu Beginn der Therapie dargestellt.

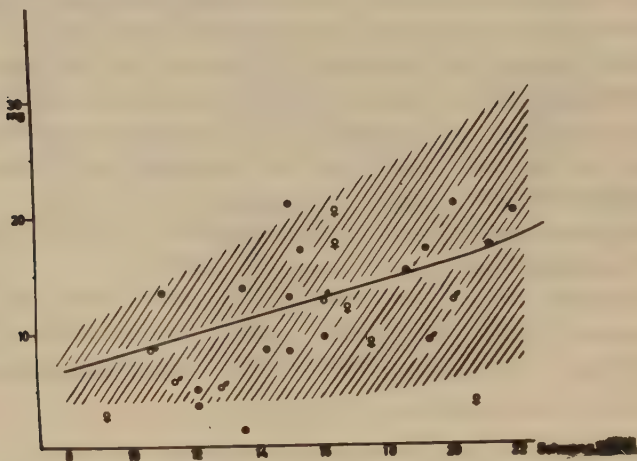


Abb. 4: Ausgangswerte zur Pregnan diolausscheidung bei 28 Frauen mit imminenden Aborten

($\circ$, $\circ$ erfolgte Geburt, $\bullet$ eingetretener Abort)

 physiologische Streuung

 Mittelwert

Dabei ist in der Abbildung 4 unterschieden, bei welchen Frauen die Schwangerschaft erhalten blieb ($\circ$, $\circ$) und bei welchen der Abort im Behandlungszeitraum eingetreten ist ($\bullet$).

Die ausgezogene Linie stellt den Mittelwert und die Schraffierung den 95 %igen Vertrauensbereich der Pregnan diolausscheidung bei normaler Schwangerschaft dar. Als Vertrauensbereich bei normaler Schwangerschaft sind dieser Abbildung Ergebnisse von SHERMAN zugrunde gelegt, die gleichfalls nach der Methode von KLOPPER und Mit-

arbeiter gemessen wurden.

Die Projektion der einzelnen Pregnandiolausscheidungs-
werte, die nach dem ersten 24-stündigen klinischen
Aufenthalt gemessen wurden, in die von SHERMAN darge-
stellten Kurve der Pregnandiolausscheidung bei norma-
ler Schwangerschaft läßt erkennen, daß die Werte des
Krankengutes vierundzwanzigmal innerhalb der Ver-
trauensgrenzen liegen. Vier Fälle liegen unterhalb der
Vertrauensgrenzen.

Bei den Frauen, die ihre Schwangerschaft ausgetragen
haben, kam es sechsmal zur Geburt von Knaben und sechs-
mal zur Geburt von Mädchen. Die Kinder waren gesund
und bei den Mädchen zeigten sich keinerlei Zeichen einer
Virilisierung.

Von den vollständig bis zur Entlassung, vor und während
der Therapie, untersuchten Fällen werden in der folgen-
den Besprechung der einzelnen Fälle die Ausscheidungs-
größen der 24-Stunden Pregnandiolumengen im Urin und die
Dosierung der verwendeten Hormonpräparate an typischen
Beispielen besprochen und die Ergebnisse graphisch dar-
gestellt.

Fall 1:

J. Nr. 598/63: Frau Sch., A., 22 Jahre, 2. Schwangerschaft. 1. Kind nach 3 Monaten verstorben.

Menarche mit 15 Jahren, Menses 28/6 Tage.

L.n.P.: 22. 12. 1962

Stationäre Aufnahme wegen wehenartiger Schmerzen bei Gravidität mens III.

Am 8.4.1963 erhielt die Patientin von ihrem Hausarzt 500 mg Proluton Depot, am 23.4.1963 wurden ihr in der Klinik 250 mg Proluton Depot gegeben. Strenge Bettruhe. 10 Tage nach der Aufnahme Abortus.

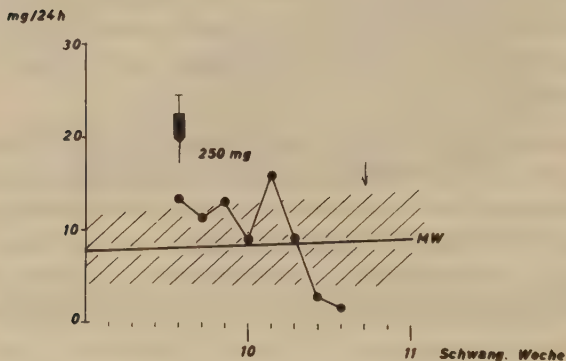


Abb. 5: Pregnanediolausscheidung im Harn nach einmaliger Gabe von 250 mg Proluton Depot i.m.

Pfeil zeigt Eintritt der Fehlgeburt

Wie aus dem Kurvenverlauf ersichtlich, lag der Pregnanediolausscheidungswert zu Beginn der Therapie an der oberen Grenze des Vertrauensbereiches. In den darauffolgenden 3 Tagen schwanken die Werte um den Mittelwert, am 5. Tag ist ein steiler Anstieg über die obere Grenze des Vertrauensbereiches zu verzeichnen, dann an den 3 darauffolgenden Tagen steiler Abfall unter die unterste Grenze des Vertrauensbereiches. Am Tag nach der letzten Pregnanediolbestimmung kam es zur Fehlgeburt (Abb.5).

Fall 2:

J.Nr. 1660/63/:Frau W., Ch., 42 Jahre, 7 Fehlgeburten. Bei der letzten Schwangerschaft ist eine Shiroadkaroperation durchgeführt worden, trotzdem Fehlgeburt im 6. Schwangerschaftsmonat.

Jetzt erneute Gravidität im 5. Monat.

L.n.P.: 22. 7. 1963.

Stationäre Aufnahme wegen wehenartiger Schmerzen, Muttermund etwa zweimarkstückgroß eröffnet.

Am Tag der Aufnahme erhielt die Patientin 500 mg Proluton Depot. Danach Aufhören der Kontraktionen. Am nächsten Tag erfolgte erneut eine Operation nach Shiroadkar.

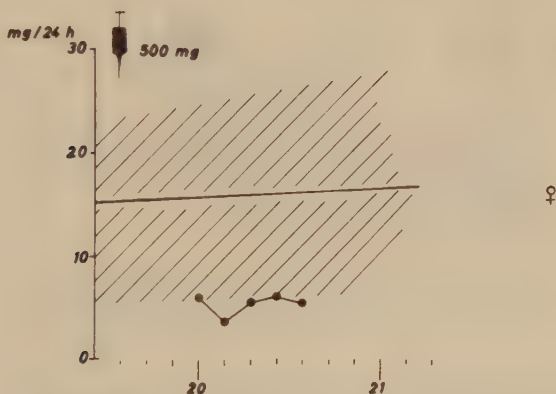


Abb. 6: Pregnanediolausscheidung im Harn nach einmaliger Gabe von 500 mg Proluton Depot i.m.

In diesem Fall zeigt die Pregnanediolausscheidung Werte, die unterhalb der Vertrauensgrenze liegen und sich trotz der Proluton-Gabe in den folgenden Tagen weiterhin in diesem Bereich bewegen (Abb. 6).

Die Schwangerschaft blieb jedoch erhalten. Nach erfolgter Cerclage baldige Entlassung.

Am 28.4.1964 erfolgte die Geburt eines reifen weiblichen lebensfrischen Kindes durch Sectio.

Fall 3:

J. Nr. 691/64: Frau K., E., 32 Jahre, 4. Schwangerschaft.
Bisher 2 gesunde Kinder, 1 Fehlgeburt.
Menarche mit 13 Jahren, Menses 28/5 Tage.

L.n.P.: 17.12.1963

Stationäre Aufnahme wegen seit Beginn der Schwangerschaft bestehender leichter Schmierblutungen.

Vor 7 Tagen 250 mg Proluton Depot, danach 9 Tage lang
30 mg Gestanon/die und 3 Tage lang 150 mg Gestanon/die.

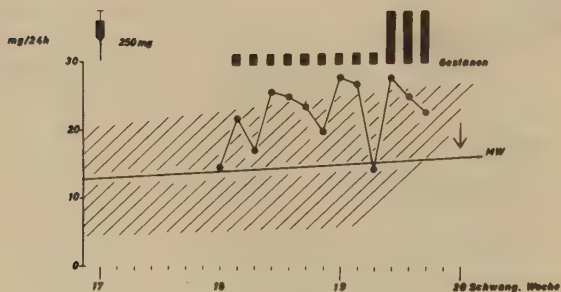


Abb. 7: Pregnanediolausscheidung im Harn nach
Gabe von 250 mg Proluton Depot i.m. und 9 Tage
30 mg und 3 Tage 150 mg Gestanon ■

Pfeil zeigt Eintritt der Fehlgeburt

Die Pregnanediolwerte liegen im oberen Normbereich. Die Schwankungen sind beachtlich. Trotz Erhöhung der Gestanon-Dosis auf täglich 150 mg kein weiterer Anstieg (Abb. 7).

Am 2. Tag nach Beendigung der Hormontherapie setzten starke Blutungen ein und es kam zum Abortus.

Fall 4:

J. Nr. 1824/63: Frau M., M., 28 Jahre, 2. Schwangerschaft.
1. Kind tot geboren.

Menarche mit 14 Jahren, Menses 31/5-6 Tage.

L.n.P.: 27.9.1963.

Stationäre Aufnahme wegen leichter Schmierblutungen,
wehenartiger Schmerzen bei Gravidität mens III.

Letzte Fehlgeburt März 1963, es besteht dringender Kinderwunsch.

Am Tage der Aufnahme 250 mg Proluton Depot und in den
7 darauffolgenden Tagen 15 mg Gestanon/die, anschließend
6 Tage 30 mg Gestanon/die.

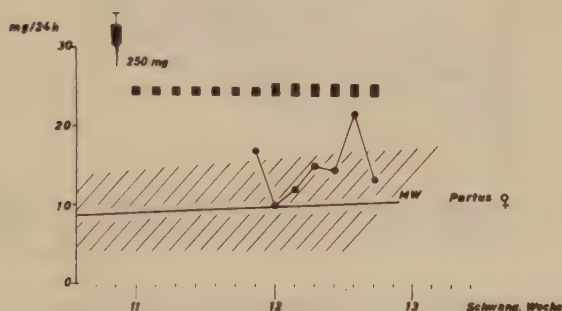


Abb. 8: Pregnanediolausscheidung im Harn nach
Gabe von 250 mg Proluton Depot i.m. und 7 Tage
15 mg und 6 Tage 30 mg Gestanon ■

Sechs Tage nach dem errechneten Geburtstermin kam es zur
Geburt eines lebensfrischen reifen gesunden Mädchens.
Die Pregnanediolausscheidungswerte zeigten einen An-
stieg, der dosisabhängig zu sein scheint, es tritt
aber auch ein Abfall ein (Abb. 8).

Fall 5:

J. Nr. 463/64: Frau K., J., 27 Jahre, 1. Schwangerschaft.
Menarche mit 12 Jahren, Menses 24-26/5 Tage.

L.n.P.: 16.1.1964.

Stationäre Aufnahme wegen wehenartiger Schmerzen und leichter Schmierblutungen.

Nach der Aufnahme 10 Tage lang Behandlung mit 30 mg Gestanon/die bei strenger Bettruhe.

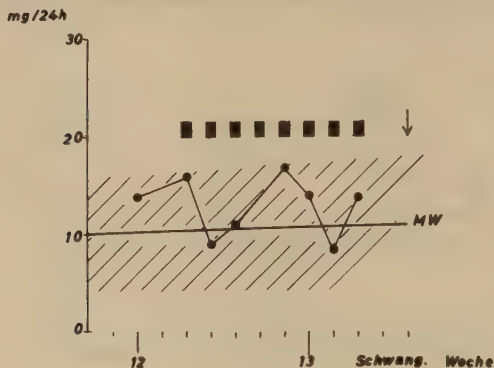


Abb. 9: Pregnanediolausscheidung im Harn nach Gabe von 10 Tage 30 mg Gestanon/die ■

Pfeil zeigt Eintritt der Fehlgeburt

Zehn Tage nach der stationären Aufnahme Verstärkung der Blutung und Fehlgeburt (Abb. 9).

Wie aus der Abbildung hervorgeht, schwanken die Pregnanediolwerte während der Beobachtung im Normbereich.

Fall 6:

J. Nr. 460/64: Frau B., E., 26 Jahre, 1. Schwangerschaft.
Menarche mit 12 Jahren, Menses 28/6 Tage.

L.n.P.: 20.2.1964.

Stationäre Aufnahme wegen ziehender Schmerzen im Unterleib.

Befund: Uterus gänseeigroß, retroflektiert, mobil, CK geschlossen, keine Blutungen.

Die Behandlung erfolgte unter strenger Bettruhe mit Gaben von 5 Tage 30 mg Gestanon/die, anschließend 6 Tage 150 mg Gestanon/die.

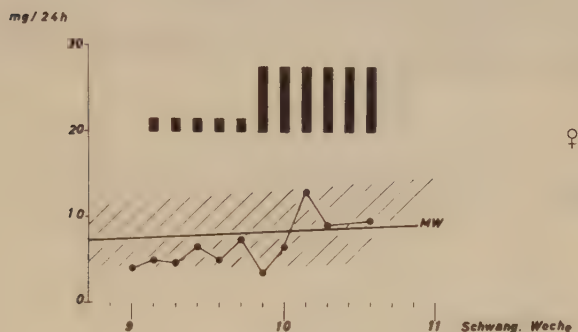


Abb. 10: Pregnan- diolausscheidung im Harn nach Gabe von 5 Tage 30 mg und 6 Tage 150 mg Gestanon ■

Die Pregnan- diolwerte liegen relativ tief. 6 Tage nach Beginn der Behandlung erfolgt ein Anstieg der Pregnan- diolausscheidung (Abb. 10).

Die Patientin wird nach 15 Tagen ohne Beschwerden und mit intakter Schwangerschaft aus der stationären Behandlung entlassen. Zum errechneten Termin kommt es zur Spontangeburt eines lebensfrischen reifen Mädchens.

Im folgenden werden 3 Fälle mit normaler Schwangerschaft besprochen, bei welchen aus gegebener Indikation eine Schwangerschaftsunterbrechung erfolgte und die Pregnan- diolausscheidung nach verschieden hoher Belastung

mit Gestanon gemessen werden konnte.

Sie sind in den Abbildungen 11 - 13 dargestellt.

Fall 7:

J. Nr. 341/64: Frau P., B., 30 Jahre, 4. Schwangerschaft. Bis jetzt 3 Geburten. Jetzt Interruptio bei Graviditäts mens IV wegen endogener Depressionen.

Die Patientin erhielt 2 Tage nach der Aufnahme 5 Tage lang 15 mg Gestanon/die.

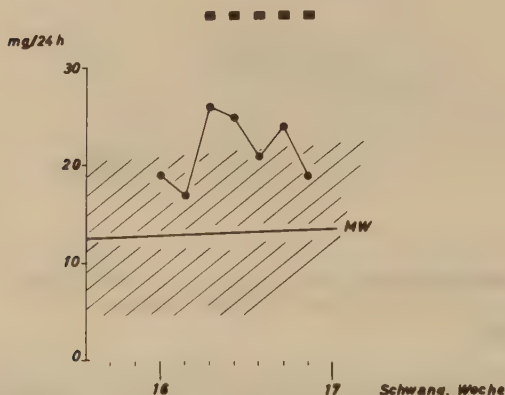


Abb. 11: Pregnanediolausscheidung im Harn nach Gabe von 5 Tage 15 mg Gestanon ■

Nach Gabe von 15 mg Gestanon/die erfolgt zunächst ein Anstieg der Pregnanediolausscheidung gegenüber den Vorwerten, die jedoch später wieder abfallen (Abb. 11).

Fall 8:

J. Nr. 595/64: Frau Sch., N., 28 Jahre, 1. Schwangerschaft. Zeitweise 6-monatige Amenorrhoe. Jetzt Interruptio aus medizinischer Indikation (Wirbelsäulen-Tbc).

Die Patientin erhielt nach der Aufnahme 4 Tage 30 mg Gestanon/die, danach 3 Tage 150 mg Gestanon/die.

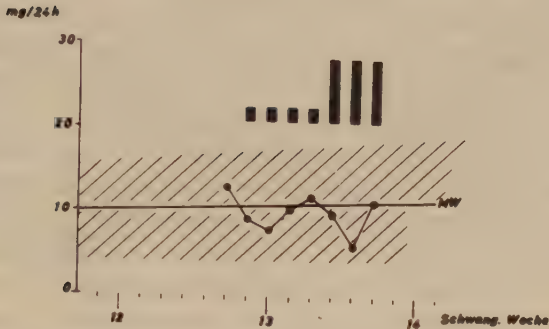


Abb. 12: Pregnanediolausscheidung im Harn nach Gabe von 4 Tage 30 mg und 3 Tage 150 mg Gestanon ■

Trotz hoher Gaben von Gestanon kein Anstieg der Pregnanediolausscheidung (Abb. 12).

Die Schwankungen liegen in der gleichen Größenordnung wie auch bei anderen Fällen.

Fall 9:

J. Nr. 485/64: Frau A., A., 40 Jahre, 8. Schwangerschaft. Bis jetzt 4 Geburten und 3 Fehlgeburten. Jetzt Interruptio aus medizinischer Indikation (endogene Depressionen).

Die Patientin erhielt am 2. Tag der stationären Aufnahme 15 mg Gestanon, danach 3 Tage 30 mg Gestanon/die und 7 Tage 150 mg Gestanon/die.

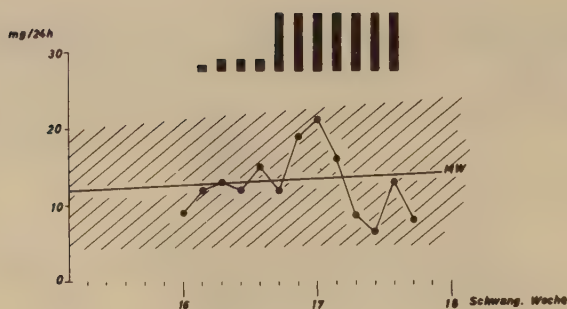


Abb. 13: Pregnanediolausscheidung im Harn nach Gabe von 1 Tag 15 mg, 3 Tage 30 mg und 7 Tage 150 mg Gestanon ■

In diesem Fall zeigten die einzelnen Pregnanediolausscheidungswerte einen anfänglichen Anstieg und bei höchster Dosierung einen Abfall auf den Ausgangswert (Abb. 13).

VI. Diskussion

Nach SZONTAGH et al., welche den Einfluß von verschiedenen Norsteroiden auf die Hormonausscheidung und die Histomorphologie von Trophoblasten in der frühen Schwangerschaft untersuchten, soll Allyloestrenol einen signifikanten Anstieg der Pregnandiolausscheidung bewirken. SZONTAGH et al. fanden dabei mit histochemischen Methoden an den Trophoblasten dieser Fälle Zeichen der Überfunktion. Sie diskutierten, daß nach Verabreichung von Allyloestrenol als Ausdruck dieser Aktivierung die Produktion von Progesteron im Trophoblasten stimuliert würde. Der schwangerschaftserhaltende Effekt von Allyloestrenol würde also durch eine indirekte Beeinflussung der placentaren Funktion zustande kommen.

Bei den im vorstehenden dargestellten Untersuchungen der Ausscheidung von Pregnandiol nach hochdosierter Allyloestrenol- und 17α Hydroxy-Progesteron-Capronat-Verabreichung konnten die Beobachtungen von SZONTAGH et al. nicht bestätigt werden. Die an den einzelnen Untersuchungstagen beobachteten Schwankungen der Pregnandiolausscheidung waren sehr erheblich, blieben aber im physiologischen Bereich.

Die höchste Streuung wurde mit $\pm 7,0$ mg (22,4 %) und die geringste Streuung mit $\pm 0,8$ mg (16,3 %) errechnet. Die Berechnung der relativen Streuung um den Mittelwert wurde nach der untenstehenden Formel ermittelt.

$$Sr = \frac{100 \times S}{\bar{x}} \%$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (xI - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum xI}{N}$$

Sr - relative Streuung um den Mittelwert

S - relative Streuung

$\bar{x}$ - Mittelwert

In praxi bedeutet es, daß neben leichten Verminderungen auch leichte Erhöhungen zu beobachten waren, ohne daß eine Gesetzmäßigkeit und ein echter Zusammenhang zwischen Hormonverabreichung und Harnausscheidung von Pregnandiol zu sichern gewesen wäre. Auch TOTH und TREIT konnten bei Untersuchung der Pregnandiolausscheidung von Frauen mit imminenden Aborten während der Hormonbehandlung Änderungen der Harnausscheidung nicht feststellen. Ein eindeutiger unterhalb des Normbereiches liegender Pregnandiolausscheidungswert wurde bei Fällen gefunden, bei welchen sich dann ein missed abortion oder Abortivei herausstellte. Aufgrund dieser Beobachtungen und ähnlicher Befunde bei Schwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod kann angenommen werden, daß die Pregnandiolausscheidung unter gegebenen Umständen als Indikator für einen Ausfall der endokrinen Funktion der Placenta gelten kann. Zumindest bei imminenden Aborten scheint aber, mit Ausnahme von Fällen mit Fehlanlage des Eies, oder verhaltener Fehlgeburt, eine für das weitere Bestehen der Schwangerschaft schon gefährliche Verminderung der Progesteronbildung infolge der erheblichen Schwankungen der Pregnandiolausscheidung im Harn von Tag zu Tag, nicht faßbar zu sein.

Sofern bei der geringen Fallzahl diese Feststellung erlaubt ist, kann bemerkt werden, daß auch keine sichere Beziehung zwischen Pregnandiolausscheidung und Schicksal der Schwangerschaft zu bestehen scheint und ebenso nicht ein Zusammenhang zwischen Ausgang der Schwangerschaft und Hormontherapie. Doch diese Feststellungen können nur mit der Einschränkung des Hinweises auf die geringe Fallzahl getroffen werden.

VII. Zusammenfassung

Nach Darstellung der Problematik, Beschreibung der angewandten Methode und Mitteilung der Ergebnisse der Untersuchungen zur Zuverlässigkeit der Methode, wird über die Untersuchungen der Harnausscheidung von Pregnan diol bei Frauen mit imminenden Aborten berichtet, welche Allyloestrenol per os, 17α Hydroxy-Progesteron-Capronat parenteral oder beides kombiniert erhielten. Die Fälle sind in einzelnen typischen Beispielen besprochen und graphisch dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen eine erhebliche Streuung und lassen keine signifikante Abhängigkeit zwischen klinischem Verlauf, Höhe der Pregnan diolausscheidung und Art der durchgeführten Hormontherapie erkennen.

LITERATURVERZEICHNIS

AYAD, H.

Foetal salvage in pregnant diabetics with a new oral "Gestagen" - Allylestrenol

Paper read at: 7. Internationaler Kongreß für Innere Medizin, München, 5.-8. Sept. 1962

BAKER, W.S.; C.E. BANCROFT; E.W. LYDA

The value of urinary Pregnandiol determination as an indication for the use of Progesterons in the treatment of threatened abortion.

Am. J. Obstet. a. Gynec. 69, 405 (1955)

BENFATTO, G.

L'Allylestrenolo, Gestageno per via orale, nella terapia della minaccia di aborto

Clin. Ginec. 31 2^o=6, 584 - 591 (1962)

BORGLIN, N.E.

Results of treatment with Allylestrenol in threatened and habitual abortion

Gynec. Obstet. (Paris), 61, 493 - 500 (1962)

BORGLIN, N.E.

Allylestrenol in the treatment of threatened abortion

Acta obst. et gynec. Scandinav. 40, 262 (1961)

BORGLIN, N.E.; G. ELIASSON

Analysis of the Pregnancy-maintaining effect of Allylestrenol in threatened and habitual abortion

Fertil and Steril. 13, No. 5 pg 411 - 420 (1962)

BORTH, R.

Comparison of oestriol and pregnandiol excretion in selected cases of disturbed pregnancy

Symposium on Prenatal care, Groningen Rotterdam page 57, June 1959

BORTH, R.; O. STAMM

Pregnandiol- und Oestriolausscheidung im Urin und Geburtsbeginn

Geburtsh. und Frauenheilkunde, 4, 601 (1958)

BRADBURY, J.T.; Th.H. KENT

Protein hindrance of pregnandiol Recovery
Endocrinology 60, 162 (1957)

BUCHHOLZ, R.; L. DIBBELT; W. SCHILD

Über die Bildung des Progesterons im mensuellen
Zyklus
Geburtsh. u. Frauenheilkunde 14, 620 (1954)

CASSMER, O.

Hormon production of the isolated human placenta
Acta Endocrin. Supplementum 45 (XLV) Copenhagen
1959

DICSFALUSY LAURITZEN

Die Oestrogene beim Menschen
Springerverlag 1961

DURANT, H.

Utilisation de l'allyloestrénol (Gestanon) en
obstétrique une réussite spectaculaire
Arch. méd. chir. Hop. franc. Reine Elisabeth,
No. 2, 16 - 17 (1963)

FIESER, L.; M. FIESER

Steroide
Verlag Chemie 1961

GAUDEFROY, M.

Action gestagène de l'allyloestrénol
Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franc. 14, 344 -
348 (1962)

HAYASHIE, I.; K. IIDA; M. SAITO

Clinical effect of allylestrenol, a new synthetic
gestagen
San Fujinka no Sekai (Field of Obstet. and Gynec.)
13, Nr. 6, 1261 f.f. (1961)

HYTTEN, E.F.; I. LEITCH

The physiology of human pregnancy
Blackwell scientific publications Oxford 1964

ITOH, T.; K. NIIZAWA

Clinical effects of Gestanon

San Fujinka no Sekai (Field of Obstet. and Gynec.)
13, No. 12, 113 f.f. (1961)

JORGE R.; BRUZZONE

Experiencias con allilestrenol

Sem. Med. 122, No. 10, Pg. 309 - 310 (1963)

KAUFMANN, C.

Progesteron, sein Schicksal im Organismus und seine
Anwendung in der Therapie

Klin. Wochenschr. 345 (1955)

KAUFMANN, C.; U. WESTPHAL; J. ZANDER

Untersuchungen über die biologische Bedeutung der
Ausscheidungsprodukte des Gelbhormons

Arch. f. Gynéc. 179, 247 (1951)

KAUFMANN, C.; J. ZANDER

Moderne Entwicklungen auf dem Gebiet der weiblichen
Sexualhormone

Ciba-Symposium Bd. 7, H. 4 (1952)

KLOPPER, A.; EILEEN; J.B. MICHIE; BROWN

A method for the determination of urinary pregnan-
diol

J. Endocrin. 12, 209 (1955)

KLOPPER, A.; W. BILLEWICZ

Urinary excretion of oestriol and pregnandiol
during normal pregnancy

J. of Obstet. and Gynec. of British Commonwealth
No. 6, 1024 (1963)

KOBAYASHI, T.; T. FURUHATA; M. TSUYUGUCHI

Biological and clinical effects of allylestrenol
(Gestanon)

Sanka to Fujinka (Obst. and Gynec.) 29, No. 2
142 f.f. (1962)

KOGA, Y.; M. KUSUDA

Allylestrenol, a new synthetic gestagen character-
ized in non-androgenicity.

San Fujinka no Sekai (Field of Obstet. and Gynec.)
13, No. 5, 1011 f.f. (1961)

LABHART, A.

Klinik der Inneren Sekretion
Springerverlag 1957

LAMBILLON, J.

L'allyloestrénol gestagène actif et dépourvu d'action
virilisante aux doses thérapeutiques
Bruxelles Médical 41 No. 45 (1961) pp 1601 à 1608

LAMBILLON, J.; J. DE CORT; C. LECART

L'allyloestrénol, nouveau progestogène actif par
voie buccale
Bruxelles Médical 40 No. 38 (1960)

MATSUMOTO, S.; A. ITOH

Clinical use of allylestrenol for the treatment
of threatened abortion and premature delivery
Hormon to Rinsko (Clinical Endocrinology) 2, No.11,
826 f.f. (1961)

MEY, R.

Zur Frage einer maskulinisierenden Wirkung von
Allyloestrenol
Acta. Endocrinology 44, 27 - 35 (1963)

NAPP, J.H.

Der Einfluß von Nortestosteron-Verbindungen auf
die Produktion der Placentarhormone
Geburtsh. u. Frauenheilkunde 6, 794 (1960)

NAPP, J.H.

Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung im Wochen-
bett
Geburtsh. und Frauenheilkunde 4, 604 (1958)

NEVINNY-STICKEL, J.

Untersuchungen über die gestagene Wirkung von
17 Allyl-3-Desoxy-19-Nortestosteron (Allyloestre-
nol) bei der Frau
Zbl. Gynäk. 25, 865 (1963)

PASETTO, N.

L'allilestrenolo nell'ormonoterapia gravidica
Attual ost. Gin. 8, 3 (1962)

PLOTZ, J.; E. Darup

Die Bedeutung des Progesterons und der Oestrogene bei der Entstehung und der Behandlung der Fehlgeburten

Zbl. Gynäk. 9, 867 (1949)

PLOTZ, J.; E. DARUP

Die Bedeutung der Pregnanoliassausscheidung im Harn für die Gynäkologie und Geburtshilfe

Arch. Gynäk. 177, 486 (1950)

RUSSELL, C.S.; C.J. DEWHURST; D.H. BLAKEY

The pregnandiol excretion in suspected placental insufficiency

J. Obstet. and Gynec. of British Empire, Vol. LXVII No. 1 February 1960

SAS, M.; A. TRAUB; ZOLTAN

Erfahrungen mit Allyloestrenol aufgrund klinischer Untersuchungen

Orv. Hetil. 104, No. 11, 501 - 504 (1963)

SHERMAN, R.P.

Some aspects of the urinary excretion of pregnandiol in pregnancy

J. Obstet. and Gynec. of British Empire 66, No. 1 (1959)

SZONTAGH, F.E.; M. SAS; A. TRAUB; L. KOVACS; A. BARDOCY;
Z. SZEREDAY

The Influence of Different Norsteroids on the Hormone Excretion on the Histomorphologic Pattern in the Trophoblast in early pregnancy

Gynecology 156, 369 - 379 (1963)

SZONTAGH, F.E.; M. SAS

Untersuchungen über die Beeinflussung der placentaren Steroidsekretion mit Allyloestrenol

Magy. Nőorv. L. Vol. 27, No. 6, pp 323 - 328 (1964)

TAUSK, M.

Substances with progestational activity and their influence on human fertility

Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, Jaarg. 104, No. 42 p. 2060 - Saturday, October 15 (1960)

TAYLOR, E.H.; P.D. BRUNS; H.J. HEPNER; V.E. DROSE
Measurements of placental function
Am. J. Obstet and Gynec. 76, 983 (1958)

TOTH, F.; S. TREIT
Die Entwicklung der HCG- und Pregnanoliolausscheidung bei den mit Gestagenen und Transquillantien behandelten Aborten
Z. Geburtsh. u. Gynäk. 162, 140 - 152 (1964)

UFER, J.
Hormontherapie in der Frauenheilkunde
Walter de Gruyter & Co. Verlag Berlin 1959

WILLEMSSEN, H.
De klinische waar de van methyl-oestrenolon an allyloestrenol bij menstruatie stoornissen en bedreigde zwangerschap
Diss. Groningen 1960

WÜRTERLE, A.
125. Tagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie
Geburtsh. und Frauenheilkunde 20, 1275 (1960)

WÜRTERLE, A.
Oestrogenausscheidung während der normalen Schwangerschaft
Z. Geburtsh. und Gynäkologie 159, 1 - 10 (1962)

YASUI, S.; T. OSAKA
Clinical application of allylestrenol (Gestanon), a new synthetic luteal hormone
Sanka to Fujinka (Obstet. and Gynec.) 29, No. 2
136 f.f. (1962)

ZANDER, J.
Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus
Geburtsh. und Frauenheilkunde 17, 876 (1957)

ZANDER, J.
Über das Verhalten von Progesteron im Organismus
Geburtsh. und Frauenheilkunde 11, 312 (1951)

ZANDER, J.

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie

Arch. Gynäkologie 198, 113 (1962)

D a n k s a g u n g

Am Ende meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Buchholz, Direktor der Universitäts-Fauen-klinik Marburg, für die Benutzung der Laboratorien und Apparaturen sowie Herrn Professor Dr. med. Würterle für die freundliche Überlassung des Themas und für die mir erwiesene wissenschaftliche Unterstützung danken.

L e b e n s l a u f

Am 30. 3. 1938 wurde ich als zweiter Sohn des Apothekers Hambarssum Babanian und dessen Ehefrau Lusia, geb. Nerssissian in Teheran geboren. Nach Beendigung der Volksschule besuchte ich das Kusesch Armenische College in Teheran, wo ich 1958 mein Abitur bestand.

Im November 1958 kam ich nach Deutschland und wurde zum Wintersemester 1958/59 als ordentlicher Studierender der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg immatrikuliert. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 25.2.1960 und nach 3 weiteren Semestern die ärztliche Vorprüfung.

Am 28.1.1966 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer waren die Herrn Professoren
und Dozenten

G. Beckmann, J. Berendes, H. Bickel, H.E. Bock, O.
Braun-Falco, R. Buchholz, K.H. Büsing, Th. Bücher,
K. Dimroth, W. Dölle, G. Exner, A. Förster, P. Gedigk,
R. Gross, J. Hamm, F. Hartmann, H. Hensel, H. Heuser,
G. Hildebrandt, H. Hornung, H. Huber, H. Jacobs, P.
Karlson, N. Lang, F. Linneweh, G.W. Löhr, C. Mahr,
W. v. Manger-König, G.A. Martini, H.H. Marx, O. Mattes,
J. Maurath, R. du Mesnil de Rochemont, H.A. Müller,
H. Neubauer, K. Niessing, J. Oehme, G. Petry, F. Prinz,
G. Rodeck, J.H. Rodenhäuser, H.U. Rosemann, K. Sal-
feld, F. Seidel, R. Siegert, M. Siess, Spiegelberg,
F. Scherer, F. Schleyer, W. Schmid, P. Schölmerich,
O. Schrappe, M. Schwaiger, W. Straub, H.J. Streicher,
H. Stutte, W. Walcher, A. Würterle.

